

Институт органической химии НАН Республики Армения, Ереван

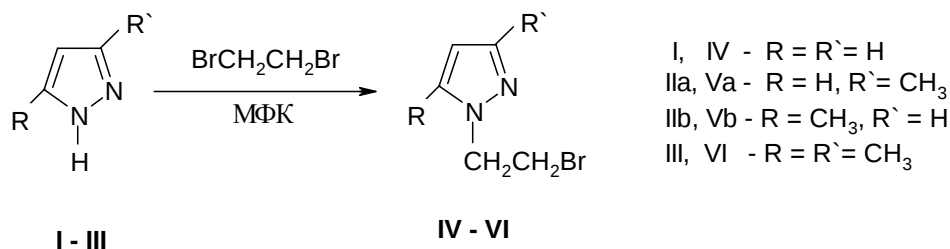
Центр исследования строения молекул НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 11 XII 2003

Предложен метод алкилирования пиразолов дибромэтаном в воде, в присутствии катализатора межфазного переноса. Выявлено, что с увеличением основности пиразола процесс алкилирования сопровождается также элиминированием дибромэтана. Показано, что формилирование 1-(β -бромэтил)пиразолов протекает неоднозначно, электрофильное замещение в 4-ом положении пиразольного кольца одновременно сопровождается заменой атома брома хлором в (β -бромэтильной группировке. Дегидробромированием соответствующих 1-(β -бромэтил)-4-формилпиразолов в условиях межфазного катализа получены соответствующие 1-винил- 4-формилпиразолы.

Табл. 3, библиограф. ссылок 5.

В продолжение исследований по алкилированию пиразолов β -функционально замещенными алкилгалогенидами [1,2] нами изучены реакции пиразола **I**, 3(5)-метилпиразола **II** и 3,5-диметилпиразола **III** с дибромэтаном.



Те же закономерности, которые были обнаружены при алкилировании пиразолов I-III дихлорэтаном [1], соблюдаются и в случае дибромэтана. Как видно из табл. 1, при алкилировании пиразолов дибромэтаном, в зависимости от основности пиразола, в

значительных количествах образуется бромистый винил, поэтому необходим избыток щелочи, т. к. основная ее часть расходуется на β -элиминирование дибромэтана.

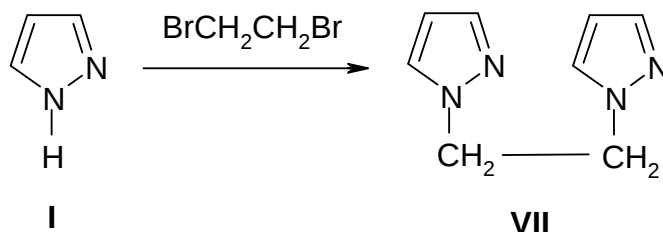
Таблица 1

Алкилирование пиразолов I-III дибромэтаном в воде
(0,1 моля азола, 0,0052 моля катализатора ТЭБАХ*, $t = 60^\circ\text{C}$, $\tau_{\text{П}} = 3$ ч)

Азол	$pK_{\text{в}}$	Дибромэтан, моли	NaOH, моли	Выход соединений IV-VI, %	Выход винилбромида, моли
I	2,53	0,5	0,2	80,0	0,08
II	3,55	0,5	0,2	25,0	0,14
		0,5	0,2 + 0,2	50,0	—
		1,0	0,2 + 0,2	85,0	—
III	4,38	0,5	0,2	10,0	0,17
		1,5	1,2	65,0	—

* хлорид триэтилбензиламмония

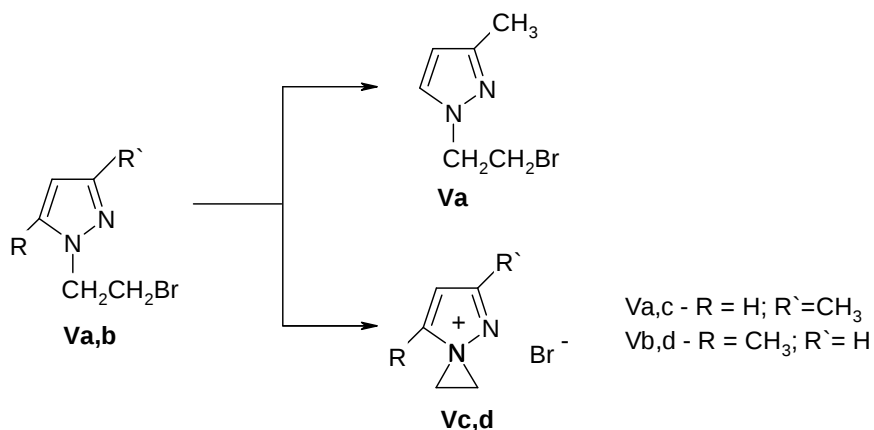
Следует также отметить, что для получения оптимальных выходов при алкилировании пиразолов **I-III** необходим 5-10-кратный избыток дибромэтана; уменьшение количества последнего приводит к образованию значительных количеств *бис*-продуктов. Например, при алкилировании пиразола **I** дибромэтаном (субстрат : реагент, 1:3) с выходом 25% образуется 1,2-бис-[пиразолил-1]-этан **VII**.



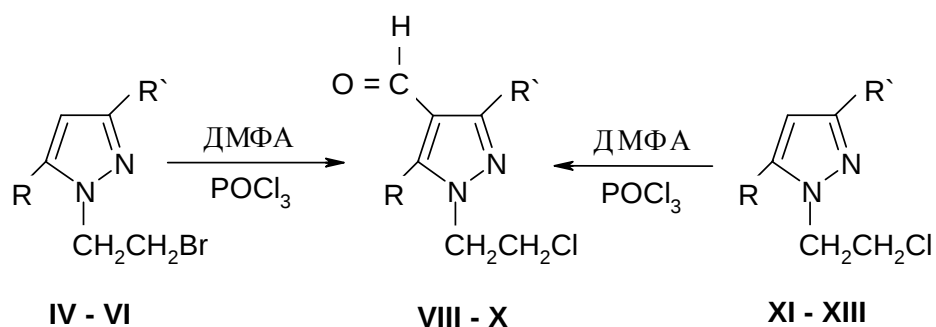
Как и следовало ожидать, при *моно*-алкилировании 3(5)-метилпиразола **II** образуется смесь изомерных продуктов (**Va** $R=H$; $R'=\text{CH}_3$ и **Vb** $R=\text{CH}_3$; $R'=H$) [3] с общим выходом 85%. По данным спектров ЯМР ^1H , соотношение изомерных пиразолов **Va** и **Vb** составляет 60:40, соответственно.

При попытке разделения **Va** и **Vb** изомеров фракционированием при $110-115^\circ\text{C}/5$ мм рт.ст. нам удалось отделить и идентифицировать лишь 1-(β -бромэтил)-3-метилпиразол **Va**, остальная часть претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием 5(7)-метил-

4-аза-3-азониаспиرو[2,4]гепта-4,6-диена **Vc,d**, вследствие чего дальнейшее разделение затрудняется.



Наличие химически активной формильной группы в синтезированных бромэтилпиразолах **IV-VI** расширяет возможности их дальнейших превращений, в частности, приводит к образованию 4-функционально замещенных винилпиразолов. При изучении формилирования бромэтилпиразолов **IV-VI** по Вильсмейеру-Хааку [4] установлено, что процесс формилирования протекает неоднозначно, электрофильное замещение в 4-ом положении пиразольного кольца в соединениях **IV-VI** одновременно сопровождается заменой атома брома хлором в β -бромэтильной группировке с образованием 1-(β -хлорэтил)-4-формилпиразолов **VIII-X**.



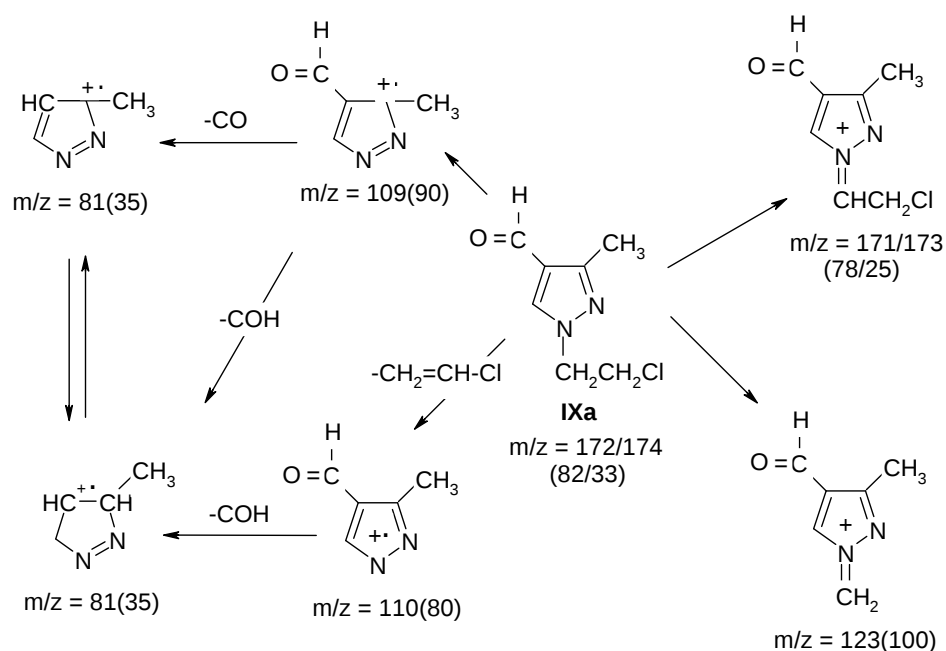
IV, VIII, XI - R = R' = H
 Va, IXa, XIIa - R = H, R' = C₃H
 Vb, IXb, XIIb - R = CH₃, R' = H
 VI, X, XIII - R = R' = CH₃

Строение соединений **VIII-X** установлено встречным синтезом [5], формилированием 1-(β-хлорэтил)пиразолов **XI-XIII**, а также данными ЯМР ^1H , масс-спектрологии и элементным анализом.

Максимальным по массовому числу в масс-спектре соединения **IXa** является дублет 172/174 (m/z), в котором соотношение интенсивностей свидетельствует о присутствии Cl-атома в молекуле. По интенсивности ему не уступает дублет 171/173, который, принимая предыдущий как молекулярный ион, сам является ионом $\text{M}^{+\bullet} - \text{H}$. Такое явление характерно для соединений, содержащих гетероатомы O, S, N в которых находящаяся в α-положении к гетероатому группа имеет атом водорода.

В масс-спектре присутствуют также самые интенсивные ионы с $m/z = 123$ ($\text{M}^{+\bullet} - \text{ClCH}_2$) и 109 ($\text{M}^{+\bullet} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$). Что касается фрагмента с массой $m/z = 110$, то его появление можно объяснить так же, как и появление предыдущего, когда процесс распада сопровождается перегруппировкой атома водорода. Описанные процессы более характерны при наличии гетероатома (N). Следовательно, можно предполагать, что исследуемое вещество имеет структуру $\text{R}_1(\text{R}_2)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. Принимая во внимание структуру исходного вещества, подтвержденную методом ЯМР ^1H , и условия реакции, с уверенностью можно утверждать, что исследуемое вещество имеет структуру **IXa**.

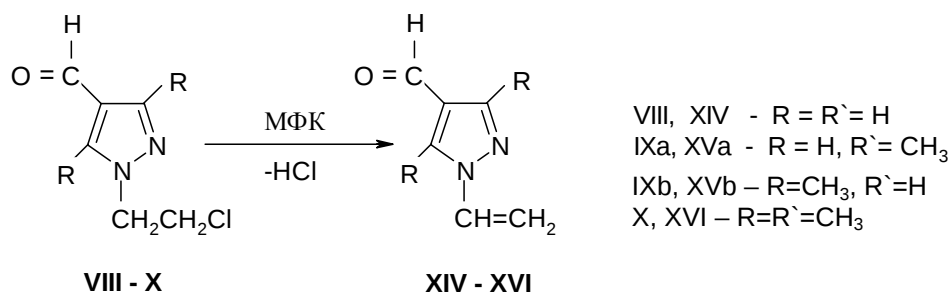
Схему масс-спектрометрического распада можно представить следующим образом:



Таким образом, можно сделать вывод, что в процессе реакции, осуществленной в данных условиях, имело место полное замещение атома брома атомом хлора.

Переход к винилпиразолам **XIV-XVI** осуществляется дегидрохлорированием 1-(β-хлорэтил)-4-формилпиразолов **VIII-X** в условиях межфазного катализа при 75°C. Роль

органической фазы выполняет бензол, а катализатором служит ТЭБАХ. Процесс протекает легко и практически завершается за 15 мин.



Доказательством того, что дегидрохлорирование протекает без затрагивания формильной группы, служат данные ЯМР ¹H и ИК спектроскопии. В ИК спектрах соединений **XIV-XVI** сохраняются интенсивные полосы поглощения карбонильной группы с максимумами при 1690, 1680 см⁻¹, а винильные группы представлены в области 1640 см⁻¹. В спектрах соединений **XIV-XVI**, снятых в (CD₃)₂SO, резонанс протонов винильной группы наблюдается в области 5,80-4,90 (C=CH₂) и 7,19-7,05 (HC=C), а также сохраняются узкие сигналы в области 9,87-9,82 м.г., соответствующие резонансу протона формильной группы.

Выходы и физико-химические свойства синтезированных соединений приведены в табл. 2, а ЯМР ¹H и ИК спектры – в табл. 3.

Экспериментальная часть

ИК спектры получены на приборе “Specord UR-20” в тонком слое и в таблетках с KBr, спектры ЯМР ¹H – на приборе “Varian Mercury-300”. ГЖХ анализ проводили на приборе “ЛХМ-8МД”, колонка длиной 1 м, заполненная инертном AW-HMDS, пропитанным 10% Carbowax – 20М, скорость газа-носителя (гелий) – 40 мл/мин, температура детектора – 220°C, испарителя – 200°C.

Таблица 2

**Выходы, физико-химические данные и данные элементного
анализа соединений IV-XVI**

Соединение	Выход, %	Т.кип., °C / мм рт ст	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰	Найдено / Вычислено, %				Брутто-формула
					C	H	N	Hal	
IV	80	65-67/3	1,5240	1,4900	34,27 34,29	4,03 4,00	15,97 16,00	45,73 45,71	C ₅ H ₇ BrN ₂
Va,b	85	70-75/3	1,5220	1,4280	38,07 38,09	4,79 4,76	14,78 14,81	42,35 42,33	C ₆ H ₉ BrN ₂
Va	–	70/1	1,5200	1,4173	38,10 38,09	4,78 4,76	14,80 14,81	42,31 42,33	C ₆ H ₉ BrN ₂
Vc,d	–	–	–	–	38,06 38,09	4,79 4,76	14,83 14,81	42,31 42,33	C ₆ H ₉ BrN ₂
VI	65	75-80/3	1,5210	1,3711	41,36 41,38	5,45 5,42	13,76 13,79	39,43 39,41	C ₇ H ₁₁ BrN ₂
VII	25	110/3	1,5180	1,1099	59,29 59,26	6,14 6,17	34,59 34,57	– –	C ₈ H ₁₀ N ₄
VIII	70	125-130/2 вязкое в-во	1,5410	–	45,41 45,43	4,45 4,42	17,64 17,67	22,42 22,40	C ₆ H ₇ ClN ₂ O
IXa	85	130-135/2 Т,пл, 82°C	1,5400	–	48,68 48,70	5,25 5,22	16,20 16,23	20,60 20,58	C ₇ H ₉ ClN ₂ O
X	80	123-125/1 Т,пл, 50°C	1,5390	–	51,45 51,47	5,93 5,90	14,98 15,01	19,05 19,03	C ₈ H ₁₁ ClN ₂ O
XIV	75	90-95/3	1,5640	–	59,00 59,02	4,95 4,92	22,92 22,95	– –	C ₆ H ₆ N ₂ O
XVa	70	79-81/1 Т,пл, 41°C	1,5680	1,1374	61,74 61,76	5,91 5,88	20,56 20,59	– –	C ₇ H ₈ N ₂ O
XVI	70	105-110/2	1,5600	1,1820	63,98 64,00	6,70 6,67	18,64 18,67	– –	C ₈ H ₁₀ N ₂ O

Таблица 3

ИК и ЯМР ^1H спектры синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц - δ , м.д., J (Гц))
IV	3105, 1515 (кольцо) 560 (C-Br)	3,75 т (2H, $J=6,4$, NCH_2)* 4,50 т (2H, $J=6,4$, CH_2Br) 6,18 т (1H, $J=2,2$, 4-H) 7,41 д (1H, $J=2,0$, 3-H) 7,57 д (1H, $J=2,3$, 5-H)
Va,b	3110, 1520 (кольцо) 570 (C-Br)	2,22 с (3H, 3- CH_3)* 2,35 с (3H, 5- CH_3) 3,75 м (2H, NCH_2) 4,38 м (2H, CH_2Br) 5,95 д (1H, $J=2,0$, 4-H) 7,25 д (1H, $J=2,0$, 5-H) 7,45 д (1H, $J=2,3$, 3-H)
Va	3120, 1520 (кольцо) 560 (C-Br)	2,22 с (3H, 3- CH_3)** 3,71 т (2H, $J=6,4$, NCH_2) 4,42 т (2H, $J=6,4$, CH_2Br) 6,02 д (1H, $J=2,3$, 4-H) 7,37 д (1H, $J=2,3$, 5-H)
Vc,d	3140, 1540, 1530 (кольцо) 2700-2200 (аммониевая полоса) 3070 (иминовый цикл)	2,54 и 2,57 с (6H, 3- и 5- CH_3 *** 5,14 и 5,23 м (4H, 2 CH_2) 6,79 и 6,81 д (1H, $J=3,0$, 4-H) 8,51 и 8,53 д (2H, $J=3,0$, 3- и 5-H)
VI	3110, 1530 (кольцо) 550 (C-Br)	2,18 с (3H, 3- CH_3)** 2,24 с (3H, 5- CH_3) 3,65 т (2H, $J=6,7$, NCH_2) 4,25 т (2H, $J=6,7$, CH_2Br) 5,75 с (1H, 4-H)
VII	3130, 3110, 1520 (кольцо)	-----

Химические сдвиги δ приведены относительно внутреннего ТМС* для растворов ДМСО – d_6 ** для растворов CDCl_3 *** для растворов ДМСО – d_6 : CCl_4 / 1 : 3

Соединение	ИК спектр, ν см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц - δ , м.д., J (Гц))
VIII	3110, 1520 (кольцо) 2720, 1680 (C=O) 610 (C-Cl)	3,93 т (тН, $J=6,1$, NCH_T)* 4,46 т (2Н, $J=6,1$, CH_2Cl) 7,73 с (1Н, 3-Н) 8,14 с (1Н, 5-Н) 9,80 с (1Н, -CHO)
IXa	3110, 1520 (кольцо) 2720, 1670 (C=O) 660, 630 (C-Cl)	2,40 с (3Н, 3- CH_3)* 3,93 т (2Н, $J=5,9$, NCH_2) 4,41 т (2Н, $J=5,9$, CH_2Cl) 8,24 с (1Н, 5-Н) 9,82 с (1Н, -CHO)
X	1530 (кольцо) 2720, 1660 (C=O) 650, 640 (C-Cl)	2,36 с (3Н, 3- CH_3)* 2,54 с (3Н, 5- CH_3) 3,93 т (2Н, $J=5,9$, NCH_2) 4,31 т (2Н, $J=5,9$, CH_2Cl) 9,84 с (1Н, -CHO)
XIV	3105, 1520 (кольцо) 2720, 1670 (C=O) 3090, 1640, 990, 900 (C=C)	4,98 д,д (1Н, $J=9,0$ и $1,0$, $=\text{CH}_2$)* 5,77 д,д (1Н, $J=15,5$ и $1,0$, $=\text{CH}_2$) 7,19 д,д (1Н, $J=15,5$ и $9,0$, $=\text{CH}-$) 7,96 с (1Н, 3-Н) 8,56 с (1Н, 5-Н) 9,83 с (1Н, -CHO)
XVa	3110, 1530 (кольцо) 2720, 1670 (C=O) 3090, 1640, 990, 900 (C=C)	2,42 с (3Н, 3- CH_3)* 4,90 д (1Н, $J=8,8$, $=\text{CH}_2$) 5,70 д (1Н, $J=15,5$, $=\text{CH}_2$) 7,08 д,д (1Н, $J=15,5$ и $8,8$, $=\text{CH}-$) 8,39 с (1Н, 5-Н) 9,84 с (1Н, -CHO)
XVI	1540 (кольцо) 2730, 1660 (C=O) 3090, 1640, 990, 900 (C=C)	2,39 с (3Н, 3- CH_3)* 2,56 с (3Н, 5- CH_3) 4,95 д (1Н, $J=8,8$, $=\text{CH}_2$) 5,74 д (1Н, $J=15,1$, $=\text{CH}_2$) 7,06 д,д (1Н, $J=15,1$ и $8,8$, $=\text{CH}-$) 9,87 с (1Н, -CHO)

1-(β -Бромэтил)пиразол IV. Смесь 6,8 г (0,1 моля) пиразола I, 94,0 г (0,5 моля) дибромэтана, 8,0 г (0,2 моля) едкого натра, 25 мл воды и 1,2 г (0,0052 моля) ТЭБАХ при интенсивном перемешивании нагревают до 60-65°C в течение 2 ч. После охлаждения до 20°C добавляют 50 мл воды, экстрагируют 100 мл эфира и сушат MgSO_4 . После удаления эфира остаток перегоняют под вакуумом. Получают 13,6 г (80,0%) соединения IV.

1-(β-Бромэтил)-3(5)-метилпиразол Va,b. Смесь 8,2 г (0,1 моля) 3(5)-метилпиразола II, 188,0 г (1,0 моля) дибромэтана, 8,0 г (0,2 моля) едкого натра, 20 мл воды и 1,2 г (0,0052 моля) ТЭБАХ при интенсивном перемешивании нагревают до 60-65°C в течение 2 ч. После охлаждения добавляют еще 8,0 г (0,2 моля) едкого натра и 10 мл воды и нагревают еще 2 ч (t=60-65°C). После охлаждения до 20°C добавляют 50 мл воды, экстрагируют 100 мл эфира и сушат MgSO₄. После удаления эфира остаток перегоняют под вакуумом. Получают 15,9 г (85,0%) смеси изомерных соединений **Va** и **Vb** (соотношение изомеров по ГЖХ 60:40).

Для разделения смеси изомеров используют ректификационную колонку длиной 50 см и диаметром 4 см, заполненную металлической насадкой. Температура верха 110-115°C, температура куба 145-150°C, давление 5 мм рт.ст., R=20 (флегмовое число). В куб загружают 100 г смеси изомеров **Va,b**. После разделения получают 25 г 1-(β-бромэтил)-3-метилпиразола **Va**. Из кубовой части выделяют 30 г 5(7)-метил-4-аза-3-азониаспиро[2,4]гепта-4,6-диена **Vc,d**. Бициклическую соль очищают от нециклических изомеров сухим ацетоном.

1-((β-Бромэтил)-3,5-диметилпиразол VI. Смесь 9,6 г (0,1 моля) 3,5-ди-метилпиразола III, 94,0 г (0,5 моля) дибромэтана, 8,0 г (0,2 моля) едкого натра, 25 мл воды и 1,2 г (0,0052 моля) ТЭБАХ при интенсивном перемешивании нагревают до 60-65°C в течение 1 ч. После охлаждения до 20°C добавляют 100 мл воды, экстрагируют 100 мл эфира и сушат MgSO₄. После удаления эфира остаток перегоняют под вакуумом. Получают 13,0 г (65,0%) соединения **VI**.

1-((β-Хлорэтил)-4-формилпиразолы VIII-X. Смесь 0,1 моля соответствующего 1-(β-бромэтил)пиразола IV-VI и 0,6 моля диметилформамида интенсивно перемешивают при 90°C и в течение 1 ч прибавляют 0,2 моля POCl₃ так, чтобы температура не превышала 120°C. После охлаждения реакционную смесь выливают на лед и оставляют на несколько часов. Остывшую смесь нейтрализуют водным раствором NaOH, экстрагируют 100 мл хлороформа и сушат MgSO₄. После удаления хлороформа остаток перегоняют под вакуумом. Получают 11,1 г (70%) 1-(β-хлорэтил)-4-формилпиразола **VIII**, 14,5 г (85%) 1-(β-хлорэтил)-4-формил-3(5)-метилпиразола **IX** и 14,8 г (80%) 1-(β-хлорэтил)-4-формил-3,5-диметилпиразола **X**.

1-Винил-4-формилпиразолы XIV-XVI. Смесь 0,1 моля соответствующего 1-(β-хлорэтил)-4-формилпиразола VIII-X, 0,2 моля основания (NaOH или KOH), 10 мл воды, 1,2 г (0,0052 моля) ТЭБАХ и гидрохинона интенсивно перемешивают при 70°C в течение 0,25-0,5 ч (контроль по ГЖХ). После охлаждения добавляют 50 мл воды, экстрагируют 100 мл эфира и сушат MgSO₄. После удаления растворителя остаток перегоняют под вакуумом. Получают 9,0 г (75%) 1-винил-4-формилпиразола **XIV**, 9,5 г (70%) 1-винил-4-формил-3(5)-метилпиразола **XV** и 10,4 г (70%) 1-винил-4-формил-3,5-диметилпиразола **XVI**.

1-(β-ԲՐՈՄԷԹԻԼ)ՊԻՐԱԶՈԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶՆ ՈՒ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ս. Ս. ՄԱՐՏԻՐՈՍՅԱՆ, Հ.Ս. ԱԹԹԱՐՅԱՆ, Ռ.Թ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Գ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ,
Ֆ. Ս. ԹԻՆՈՅԱՆ, Գ. Վ. ՀԱՍՐԱՅԱՆ և Ս. Գ. ՄԱՅՈՅԱՆ

Առաջարկված է միջֆազ փոխանցման կատալիզատորների ներկայությամբ ջրում դիբրոմէթանով պիրազոլների ալկիլացման մեթոդ: Պարզվել է, որ պիրազոլի հիմնայնության արժեքի մեծացմանը զուգընթաց, ալկիլացման պրոցեսը զուգորդվում է դիբրոմէթանի էլիմինացմամբ: Ցույց է տրվել, որ 1-(β-բրոմէթիլ)պիրազոլների ֆորմիլացումը միանշանակ չի ընթանում. պիրազոլային օղակի 4-րդ դիրքում էլեկտրոֆիլ տեղակալմանը զուգընթաց տեղի ունի բրոմի ատոմի տեղակալում քլորով β-բրոմէթիլային խմբավորման մեջ: Միջֆազ կատալիզի պայմաններում 1-(β-բրոմէթիլ)-4-ֆորմիլպիրազոլների դեհիդրոքլորացմամբ ստացվել են համապատասխան 1-վինիլ-4-ֆորմիլպիրազոլները:

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF 1- (β -BROMETHYL)PYRAZOLES

S. S. MARTIROSYAN, H. S. ATTARYAN, R. T. GRIGORYAN, G. A. PANOSSYAN,
F. S. KINOYAN, G. V. ASRATYAN and S. G. MATSOYAN

The method of alkylation of pyrazoles by dibromethan in water is offered, at the presence of carry of the interphaz catalyst. It is revealed, thet the process of alkylation is accompanied also by elimination of dibromethan. It is shown, that formilation of 1-(β -bromethyl)pyrazoles proceeds ambiguously, the elektrophilic replacement in 4-th position of a ring is simultaneously accompanied by replacement of atom bromin by chlorine in β -bromethyl grouping.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Асратян Г.В., Аттарян О.С., Погосян А.С., Элиазян Г.А., Дарбинян Э.Г., Мацоян С.Г. // ЖПХ, 1986, №6, с. 1296.
- [2] Аттарян О.С., Асратян Г.В., Элиазян Г.А., Дарбинян Э.Г., Мацоян С.Г. // Арм. хим. ж., 1986, т. 39, №10, с. 630.
- [3] Быстров В.Ф., Грандберг И.И., Шарова Г.И. // ЖОХ, 1965, т. 35, №2, с. 239.
- [4] Общий практикум по органической химии / под ред. Я.Н. Коста, М., Мир, 1965, с. 312.
- [5] Аттарян О.С., Гавалян В.Б., Элиазян Г.А., Асратян Г.В., Дарбинян Э.Г. // Арм. хим. ж., 1988, т. 91, №8, с. 496.